

⑤1

Int. Cl. 2:

C07 D 231/54

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

*Veränderung*

DT 24 58 965 A1

①1

# Offenlegungsschrift 24 58 965

②1

Aktenzeichen:

P 24 58 965.9

②2

Anmeldetag:

13. 12. 74

④3

Offenlegungstag:

16. 6. 76

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

3-Amino-indazolcarbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

⑦1

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

⑦2

Erfinder:

Mayer, Karl Heinrich, Dr., 5670 Opladen; Petersen, Siegfried, Prof. Dr., 5090 Leverkusen; Klauke, Erich, Dr., 5047 Odenthal; Hoffmeister, Friedrich, Prof. Dr.; Wuttke, Wolfgang, Dr.; 5600 Wuppertal

DT 24 58 965 A1

---

Zentralbereich  
Patente, Marken  
und Lizenzen

---

509 Leverkusen, Bayerwerk  
I a (Pha)  
KS/Bre

12. Dez. 1974

3-Amino-indazolcarbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstel-  
lung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Amino-indazolcarbon-säure-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, vorzugsweise als auf das Zentralnervensystem wirkende Stoffe, insbesondere als Analgetika.

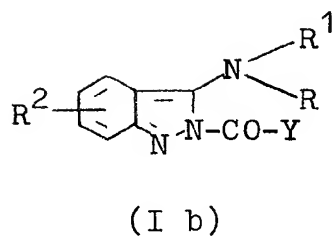
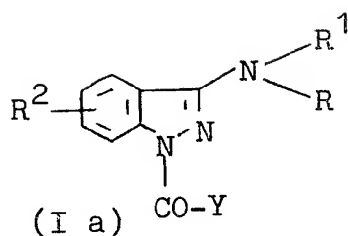
Es ist bereits bekannt geworden, daß 3-Amino-indazole eine Wirkung auf das Zentralnervensystem besitzen und als Analgetika und Antipyretika verwendet werden können (vgl. Deutsche Auslegeschrift 1 280 878). In dieser Auslegeschrift wird insbesondere das 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol, welches der chemisch nächstliegende Stoff gleicher Wirkungsrichtung ist, als eine Verbindung mit besonders vorteilhaften therapeutischen Eigenschaften hervorgehoben.

3-Aminoindazole finden ihre Hauptverwendung in der Farbstoffchemie und sind u.a. bekannt als Ausgangsstoffe bei der Herstellung von Farbstoffen (vgl. Deutsche Auslegeschrift 1 149 839).

Es wurde gefunden, daß die neuen 3-Amino-indazolcarbonsäure-Derivate der isomeren Formeln

Le A 16 066

609825/0940



in welchen

Y für Alkoxy, Alkylamino oder Dialkylamino steht,

R für Wasserstoff oder Methyl steht,

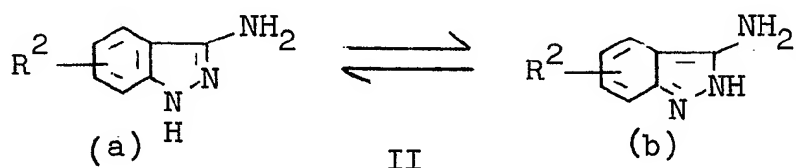
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Formyl steht und

R<sup>2</sup> für 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Alkoxycarbonylamino, Halogen, Trifluormethyl, Cyan und Alkoxycarbonyl steht,

starke Wirkungen auf das Zentralnervensystem, insbesondere sehr gute analgetische, antipyretische und antiphlogistische Eigenschaften besitzen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man 3-Amino-indazol-carbonsäure-Derivate der Formeln (I a) und (I b) erhält, wenn man

3-Amino-indazole der tautomeren Formel



in welcher

R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Kohlensäure-Derivaten der Formel



in welcher

Y für den Rest  $OR^3$  oder den Rest  $N \begin{smallmatrix} R^4 \\ R^5 \end{smallmatrix}$ , wobei  $R^3$  und

$R^5$  jeweils niederes Alkyl bedeuten, steht und

X für Halogen oder für den Fall, daß Y für  $OR^3$  steht den Rest  $O-COOR^3$ , wobei  $R^3$  die unter Y angegebene Bedeutung hat, steht oder

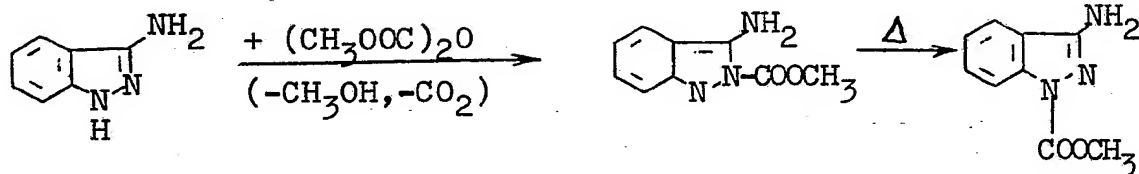
X+Y gemeinsam für eine Imidgruppe der Formel  $=NR^6$ , wobei  $R^6$  niederes Alkyl bedeutet, steht

in Gegenwart von inerten organischen Lösungsvermittlern und gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $+250^\circ C$  umgesetzt und anschließend gegebenenfalls in einem weiteren Reaktionsschritt die Aminogruppe in 3-Stellung mit Ameisensäure formyliert oder mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure methyliert.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen neuen 3-Amino-indazol-carbonsäure-Derivate bei einer besseren Verträglichkeit eine erheblich höhere analgetische und antipyretische sowie anti-phlogistische (antiödematöse) Wirkung als die aus dem Stand der Technik bekannten Amino-indazole, insbesondere als das 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol, welches der chemisch nächstliegende Wirkstoff gleicher Wirkungsrichtung ist. Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

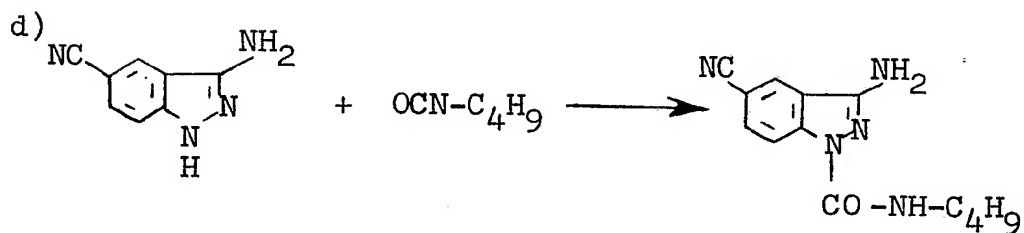
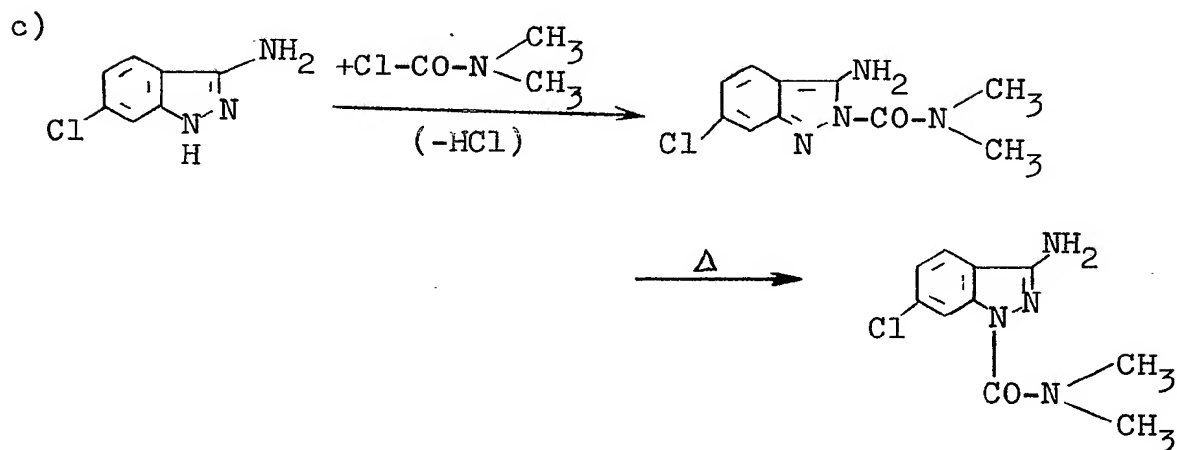
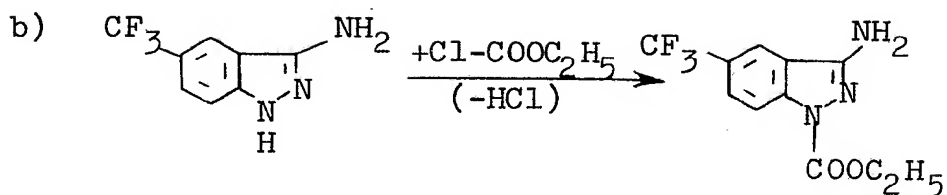
In dem folgenden Reaktionsschema werden exemplarisch die Umsetzungen der einzelnen erfindungsgemäß verwendbaren Reaktionspartner gezeigt:

a)

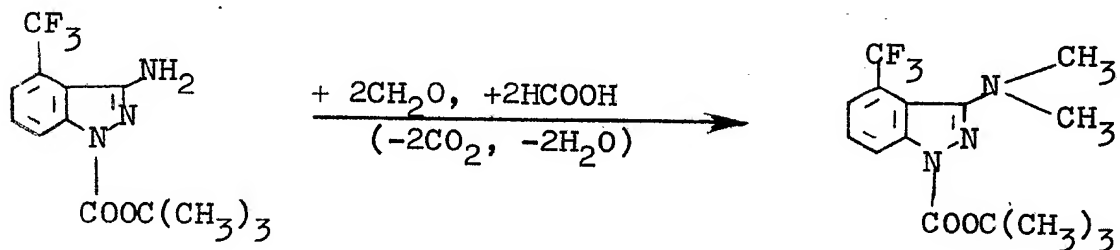


Le A 16 066

- 3 -



Reaktionsverlauf einer gegebenenfalls anschließenden Bis-methylierung der  $\text{NH}_2$ -Gruppe:



Die Bildung der beiden isomeren Formen (Ia) und (Ib) der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die Wahl der Reaktions-temperatur beeinflusst werden. Bei niederen Temperaturen entsteht bevorzugt die isomere Form (Ib) mit dem Substituenten in 2-Stellung, während bei höheren Temperaturen bevorzugt Verbindungen der isomeren Form (Ia) entstehen, mit dem Substituenten in 1-Stellung. Durch nachträgliches Erhitzen können Ib-Isomere auch in die Ia-Isomeren umgelagert werden (siehe Formelschema Reaktion a) und c)).

In der Formel (II) steht  $R^2$  vorzugsweise für 1 oder 2 Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, Nitro, Amino, Cyan, Trifluormethyl, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylamino und Acylamino, wobei Halogen insbesondere für Chlor oder Brom steht und die genannten Alkyl-, Alkoxy- und Acyl-Reste 1 bis 4 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten.

Von besonderer Wichtigkeit sind Verbindungen der Formel II, in welcher  $R^2$  für Wasserstoff, Nitro, Amino, Halogen, Trifluormethyl, Cyan und Alkoxy-carbonylamino steht.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden 3-Amino-indazole der tautomeren Formel II sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (vgl. J. Amer. chem. Soc. 65 (1943), 1804, J. chem. Soc. (London) 1959, 2363, Liebigs Ann. Chem. 716 (1968), 47).

Als Beispiele seien im einzelnen genannt:

3-Amino-indazol, 3-Amino-4-methyl-indazol, 3-Amino-5-isopropyl-indazol, 3-Amino-6-n-butyl-indazol, 3-Amino-4,7-bismethyl-indazol, 3-Amino-5,6-bisäthyl-indazol, 3-Amino-5-äthyl-6-isopropyl-indazol, 3-Amino-6-methoxy-indazol, 3-Amino-5-äthoxy-indazol, 3-Amino-5,6-bismethoxy-indazol, 3-Amino-4-methyl-7-n-propoxy-indazol, 3-Amino-5-nitro-indazol, 3-Amino-5,7-dinitro-indazol, 3,5-Diamino-indazol, 3,5,7-Tris-amino-indazol, 3,5-Diamino-7-nitro-indazol, 3-Amino-5-methylamino-indazol, 3-Amino-5-t-butylamino-indazol, 3-Amino-5-dimethylamino-indazol, 3-Amino-5-formylamino-indazol, 3-Amino-5,7-

bisformylamino-indazol, 3-Amino-5-acetylamino-indazol, 3-Amino-5-pivaloylamino-indazol, 3-Amino-4-chlor-indazol, 3-Amino-5-chlor-indazol, 3-Amino-6-chlor-indazol, 3-Amino-5-brom-indazol, 3-Amino-6-fluor-indazol, 3-Amino-4,7-dichlor-indazol, 3-Amino-4-methyl-6-chlor-indazol, 3-Amino-4-äthyl-5-brom-indazol, 3-Amino-4-äthoxy-6-chlor-indazol, 3-Amino-4-trifluormethyl-indazol, 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol, 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol, 3-Amino-7-trifluormethyl-indazol, 3-Amino-5-trifluormethyl-6-äthyl-indazol, 3-Amino-5-methoxy-6-trifluormethyl-indazol, 3-Amino-5-trifluormethyl-7-nitro-indazol, 2,7-Diamino-5-trifluormethyl-indazol, 3-Amino-5-trifluormethyl-7-n-butylamino-indazol, 3-Amino-5-trifluormethyl-7-i-propionylamino-indazol, 3-Amino-5-cyan-indazol, 3-Amino-5-cyan-7-nitro-indazol, 3-Amino-5-cyan-7-formylamino-indazol, 3-Amino-5-äthoxycarbonyl-indazol, 3-Amino-5-n-butoxycarbonyl-indazol, 3-Formylamino-indazol, 3-Methylamino-indazol, 3-Dimethylamino-indazol, 3-Formylamino-5-äthyl-indazol, 3-Dimethylamino-6-äthoxy-indazol, 3-Dimethylamino-5,6-bismethoxy-indazol, 3-Formyl-5-nitro-indazol, 3-Methylamino-5-amino-indazol, 3-Dimethylamino-6-chlor-indazol, 3-Formylamino-5-trifluormethyl-indazol.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden Kohlensäurederivate der Formel III sind bekannt oder lassen sich auf bekanntem Wege herstellen. Im einzelnen seien folgende aufgeführt:

- a) Pyrokohlensäureester: Pyrokohlensäuremethylester, Pyrokohlensäureäthylester, Pyrokohlensäurepropylester, Pyrokohlensäureisopropylester, Pyrokohlensäurebutylester (vgl. Liebigs Ann. Chem. 624 S. 30 - 36, (1959)).
- b) Chlorkohlensäureester: Chlorkohlensäuremethylester, Chlorkohlensäureäthylester, Chlorkohlensäurepropylester, Chlorkohlensäureisopropylester, Chlorkohlensäurebutylester (vgl. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, IV. Auflage 3. Erg. Werk, Band 3, S. 23 - 26).

- c) Carbamidsäurehalogenide: Dimethylcarbamidsäurechlorid, Dimethylcarbamidsäurebromid, Diäthylcarbamidsäurechlorid, Methyl-äthyl-carbamidsäurechlorid, Methyl-äthylcarbamidsäurebromid, Dipropylcarbamidsäurebromid, Diisopropylcarbamidsäurechlorid, Dibutylcarbamidsäurebromid (vgl. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, IV. Auflage, 3. Erg. Werk, Band 4, S. 144, 222, 301).
- d) Kohlensäureimide (Isocyanate): Methylisocyanat, Äthylisocyanat, Propylisocyanat, Isopropylisocyanat, n-Butylisocyanat, tert.-Butylisocyanat (vgl. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, IV. Auflage, 3. Erg. Werk, Band 4, S. 156, 227, 263, 279, 303, 321, 325).

In der Formel (III) steht

- Y vorzugsweise für den Rest  $OR^3$ , wobei  $R^3$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere 1 bis 2 C-Atomen steht oder vorzugsweise für den Rest
- $$N \begin{array}{l} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{array}$$
- wobei  $R^4$  und  $R^5$  vorzugsweise Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten und
- X vorzugsweise für Halogen, insbesondere Chlor oder für den Fall, daß Y für  $OR^3$  steht für den Rest  $O-COOR^3$ , wobei  $R^3$  die oben genannte Bedeutung hat oder
- X+Y gemeinsam vorzugsweise für die Imidgruppe der Formel  $=NR^6$ , wobei  $R^6$  Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, insbesondere mit 1 bis 2 C-Atomen bedeutet.

In den Formeln I, II und III steht Alkyl vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4, insbesondere mit 1 bis 2 C-Atomen. Beispielhaft seien Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl genannt.

Alkoxy steht vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 C-Atomen. Beispielhaft seien Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy, n-, i- und t-Butoxy genannt.



Alkylamino und Dialkylamino steht vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Alkylamino bzw. Dialkylamino mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 C-Atomen in den Alkylgruppen. Beispielhaft seien Methylamino, Dimethylamino, Äthylamino, Diäthylamino, Methyläthylamino, n- und i-Propylamino, n- und i-Dipropylamino, n-, i- und t-Butylamino, n-, i- und t-Dibutylamino, Propylbutylamino genannt.

Acylamino steht vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Acylamino mit 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atomen im Acylrest. Beispielhaft seien Formylamino, Acetylamino, Propionylamino, n- und i-Butyrylamino, Valeroylamino, Isovaleroylamino und Pivaloylamino genannt.

Halogen steht vorzugsweise für Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere für Chlor oder Brom.

Alkoxycarbonyl steht vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 C-Atomen im Alkoxyrest. Beispielhaft seien Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, n- und i-Propoxycarbonyl, n-, i- und t-Butoxycarbonyl genannt.

Alkoxycarbonylamino steht vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonylamino mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 C-Atomen im Alkoxyrest. Beispielhaft seien genannt: Methoxycarbonylamino, Äthoxycarbonylamino, n- und i-Propoxycarbonylamino, n- i- und t-Butoxycarbonylamino.

Als Verdünnungsmittel kommen alle organischen Lösungsmittel infrage, die gegenüber den jeweiligen Reaktionstemperaturen inert sind. Hierzu gehören vorzugsweise aliphatische Alkohole wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzin, Toluol, Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloreform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Dichlorbenzole, Carbonsäureester wie Essigsäureäthylester, Nitrile wie Aceto-

nitrit, Propionitrit, Ketone wie Aceton, Methylisobutylketon, Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Carbonsäureamid wie Dimethylformamid, oder Dimethylacetamid, heterocyclische Basen wie Pyridin, Picoline, Lutidine, Kollidine, Chinolin oder Isochinolin, ferner handelsübliche technische Gemische dieser Lösungsmittel. Bei der Umsetzung mit Pyrokohlensäureestern ist es auch möglich in einem Überschuß dieser Pyrokohlensäureestern zu arbeiten, welche zugleich als Lösungsmittel dienen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol des 3-Amino-indazols der Formel II zweckmäßigerweise 100 bis 1000 ml des Verdünnungsmittels ein.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Im Verlauf der erfindungsgemäßen Umsetzung gehen die Ausgangsstoffe in der Regel ganz oder teilweise in Lösung, während die Endprodukte auskristallisieren. Die Abscheidung der Endprodukte kann durch Abkühlen und/oder durch Zugabe von Fällungsmitteln wie niedere aliphatische Äther, beispielsweise Diäthyläther, Dibutyläther oder niedere aliphatische Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Petroläther, Leichtbenzin, Ligroin oder Halogenkohlenwasserstoffe im Tetrachlorkohlenstoff beschleunigt werden.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $+250^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-10$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , insbesondere bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $50^{\circ}\text{C}$ .

Die thermische Umlagerung der in 2-Stellung substituierten I b-Verbindungen zu den in 1-Stellung substituierten I a-Verbindungen kann erfolgen durch Erhitzen der I b-Verbindungen bei Abwesenheit von Lösungsmitteln auf Temperaturen oberhalb ihres Schmelzpunktes

oder in Gegenwart von Lösungsmitteln. Als Lösungsmittel für die Umlagerung sind alle inerten, höher siedenden organischen Lösungsmittel geeignet, insbesondere Äther wie Diäthylenglycol-dimethyläther, Diäthylenglycol-diäthyläther, Diäthylenglycol-dibutyläther, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, aromatische Kohlenwasserstoffe bzw. aromatische Kohlenwasserstoff-Derivate wie Xylol, Tetralin, Chlorbenzol, Dichlorbenzole, Nitrobenzol oder Anisol. Besonders geeignet sind heterocyclische Basen wie Pyridin, Picoline, Lutidine, Kollidine, Chinolin und Isochinolin.

Die Reaktionstemperaturen für diese Umlagerung können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 20 und 250°C, vorzugsweise zwischen 50 und 200°C, insbesondere zwischen 100 und 170°C.

Die Formylierung oder Methylierung der  $\text{NH}_2$ -Gruppe in 3-Stellung in der Formel I erfolgt in bekannter Weise durch Erhitzen mit Ameisensäure bzw. einem Gemisch aus Formaldehyd und Ameisensäure bei Temperaturen um ca. 100°C.

Als Säurebindemittel können alle üblichen Säurebinder eingesetzt werden. Hierzu gehören anorganische Basen wie Erdalkalihydroxyde z.B. Calcium- oder Bariumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat sowie Natriumhydrogencarbonat und organische Basen wie tertiäre Amine z.B. Triäthylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridine, Chinoline und Isochinoline. Besonders zweckmäßig ist die Verwendung von Pyridinen, Lutidinen und Kollidinen oder Chinolin als Säurebinder, da diese Basen zugleich auch als besonders geeignete Verdünnungsmittel infrage kommen.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen genannt:

3-Amino-indazol-1-carbonsäure-methylester, 3-Amino-indazol-2-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-indazol-1-carbonsäure-n-butylamid,

3-Amino-indazol-2-carbonsäure-dimethylamid, 3-Dimethylamino-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Formylamino-indazol-1-carbonsäure-n-butylester, 3-Amino-5-methyl-indazol-1-carbonsäure-diäthylamid, 3-Amino-5,6-bis-methoxy-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-5,6-bis-methoxy-indazol-2-carbonsäure-äthylester, 3-Formylamino-5-nitro-indazol-1-carbonsäure-i-propylamid, 3-Amino-5-äthoxycarbonylamino-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-5,7-bis-äthoxycarbonylamino-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-4-chlor-indazol-2-carbonsäure-methylester, 3-Amino-5-chlor-indazol-1-carbonsäure-n-propylamid, 3-Amino-5-chlor-indazol-1-carbonsäure-dimethylamid, 3-Dimethylamino-5-chlor-indazol-1-carbonsäure-n-propylester, 3-Formylamino-indazol-1-carbonsäure-äthylamid, 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-methylester, 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-n-butylester, 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-dimethylamid, 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-dimethylamid, 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-n-butylamid, 3-Dimethylamino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Formylamino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-di-n-propylamid, 3-Amino-4,7-dichlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-5-brom-indazol-1-carbonsäure-dimethylamid, 3-Amino-6-fluor-indazol-1-carbonsäure-t-butylester, 3-Amino-4-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-methylester, 3-Amino-4-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-dimethylamid, 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-methylester, 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-methylester, 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-äthylester, 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-i-butylester, 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-dimethylamid, 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-n-butylamid, 3-Methylamino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylester, 3-Dimethylamino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-di-n-butylamid, 3-Formylamino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-n-propylamid, 3-Amino-5-trifluormethyl-7-äthoxycarbonylamino-indazol-1-carbon-

säure-äthylester, 3-Amino-5-cyan-indazol-2-carbonsäure-methylester, 3-Amino-5-n-butoxycarbonylamino-indazol-1-carbonsäure-n-butylamid.

Die neuen Wirkstoffe zeigen eine starke Wirkung auf das Zentralnervensystem, insbesondere zeigen sie eine analgetische Wirkung, eine antiphlogistische (antiödematöse) Wirkung und eine antipyretische Wirkung.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Unter Verwendung inerter nichttoxischer pharmazeutisch geeigneter Trägersubstanzen oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in eine Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen die ausreichend sind um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielhaft aufgeführt:

Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z.B. Äthylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol), feste Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z.B. Polyäthylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyäthylen-Fettalkohol-Äther,

Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral.

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendung gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden. Als besonders vorteilhaft für den Fall der parenteralen Anwendung hat sich die Tatsache herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in Wasser gut lösliche Salze zu bilden vermögen. Diese Salze werden erhalten, wenn man die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel mit der äquimolaren Menge einer nichttoxischen anorganischen oder organischen Base vereinigt. Als Beispiele seien genannt:

Natronlauge, Kalilauge, Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Amino-tris-hydroxymethyl-methan, Glucosamin, N-Methylglucosamin.

Derartige Salze können auch für die orale Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen eine erhöhte Bedeutung besitzen, indem sie die Resorption je nach Wunsch beschleunigen oder verzögern. Als Beispiele seien außer den oben bereits erwähnten Salzen genannt:

Magnesiumsalze, Calciumsalze, Aluminiumsalze und Eisensalze.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art der Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in wenigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Fall der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Diese Angaben gelten sowohl für die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Die analgetische Wirkung wurde ermittelt im Wärmestrahlttest am Rattenschwanz und im Phenylchinon-Writhing-Test an der Ratte. Beim Wärmestrahlttest wird der Schwanz von männlichen Ratten mit einem fokussierten Wärmestrahle bestrahlt. Unbehandelte Tiere reagieren hierbei nach einer Bestrahlungszeit im Mittel nach  $5,1 \pm 0,8$  Sekunden (Reaktionszeit) mit Wegziehen des Schwanzes. Unter dem Einfluß von analgetisch wirksamen Substanzen wird diese Reaktionszeit verlängert. Wirkstoffe nach deren Applikation die Reaktionszeit der Tiere mindestens 20 Sekunden beträgt werden als analgetisch wirksam betrachtet. Pro Dosis werden 5 Tiere eingesetzt. Die  $ED_{50}$  ist diejenige Dosis, die im Mittel bei 50 % der eingesetzten Tiere die Reaktionszeit auf mindestens 20 Sekunden verlängert (Literatur: Wolff, H.G., J.D. Hardy and H.Goodell:

Studies on pain. Measurement of the effect of Morphine, Codeine and other opiates on the pain threshold and an analysis of their relation to the pain experience. J. Clin. Invest., 19, 659-680 (1940)).

Beim Phenylchinon-Writhing-Test werden 100 µg der Substanz gelöst in 0,5 ml 5 %igem Alkohol Ratten injiziert. Wenige Minuten nach der Applikation zeigen die Tiere die charakteristische Writhing-Reaktion, die darin besteht, daß die Tiere die Hinterpfoten extrem nach hinten strecken, den Rücken durchbiegen und den Schwanz heben. Dabei laufen häufig wellenförmige Kontraktionen über die Bauchmuskulatur ab. Die Hemmung dieses Writhing-Syndroms wird als analgetischer Effekt gewertet. Die zu untersuchende Substanz wird 30 Minuten (bei s.c. Applikation) oder 60 Minuten (bei oraler Applikation) vor der Injektion von Phenylchinon zugeführt. Pro Substanz und Dosis werden 5 Tiere eingesetzt. Die  $DE_{50}$  ist diejenige Dosis, die bei den eingesetzten Tieren die Anzahl der Writhing-Reaktionen im Mittel auf die Hälfte derjenigen des Kontroll-Kollektivs herabsetzt (Literatur: Siegmund, E., R. Cadmus and G. Lu: A Method for Evaluation both Non-Narcotic and Narcotic Analgesics. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95, 729-731 (1957)).

Die antiphlogistische bzw. antiödematöse Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde durch die Hemmung des Carrageenin-Ödems an der Rattenpfote bestimmt. Hierbei wird eine 1/2 Stunde vor und nach oraler Applikation der zu prüfenden Verbindung mittels Antiphlogmeter je eine Bezugsmessung an der normalen Rattenpfote durchgeführt. Eine Stunde nach Substanzgabe wird durch Injektion einer Carrageeninlösung in die planta pedis einer Hinterpfote das Ödem ausgelöst. 2 1/2 Stunden und 3 Stunden nach der Carrageenininjektion wird der Effekt an der ödematös veränderten Pfote gemessen. Das relative Pfotenvolumen wird in Prozent der Bezugsmessung (= 100 %) ausgedrückt. Die  $ED_{50}$  ist diejenige Dosis, bei der bei 50 % der eingesetzten Tiere pro Dosis die Differenz zwischen dem relativen Pfotenvolumen der behandelten Tiere und dem relativen Pfotenvolumen der 10 Kontrollkollektive 100 beträgt.

Le A 16 066

- 15 -

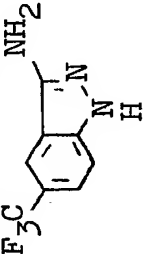
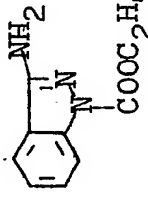
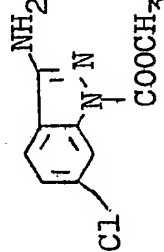
609825/0940



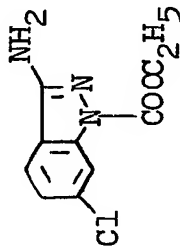
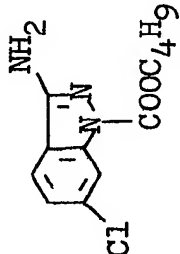
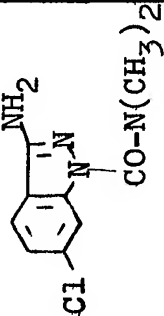
Die antipyretische Wirkung wird an Ratten bestimmt denen eine Bierhefesuspension subcutan appliziert wurde. Vor und 16 Stunden nach Verabreichung der Bierhefe wird die Körpertemperatur rectal gemessen. Die zu prüfende Substanz wird jeweils 5 Ratten, deren Körpertemperatur um mindestens  $1^{\circ}\text{C}$  erhöht ist oral appliziert. Anschließend wird die Temperatursenkung rectal überprüft. Als antipyretischer Effekt wird eine Senkung der Körpertemperatur um mindestens  $1^{\circ}\text{C}$  gewertet. Die  $\text{ED}_{50}$  ist diejenige Dosis, bei der bei 50 % der eingesetzten Tiere die erhöhte Körpertemperatur durch Applikation der erfindungsgemäßen Werts substanz um 1 % gesenkt wird.

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen ersichtlich. Zum Vergleich wurde das aus dem Stand der Technik bekannte chemisch nächststehende 3-Amino-trifluormethyl-indazol herangezogen.

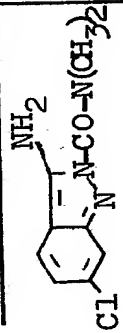
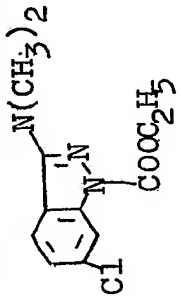
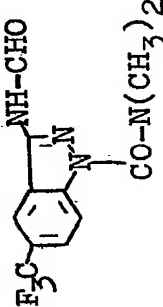
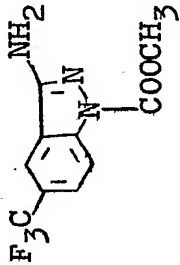
T a b e l l e

Wirkstoff	Toxizität an der Maus LD <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Wärmestrah- test am Ratten- schwanz ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Phenylchinon- Writhing-Test an der Ratte ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Hemmung des Carrageenin- ödems an der Rattenpfote ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Antipyretische Wirkung an der Ratte (Hefe- fieber) ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.
 bekannt: DAS 1 280 878	228 (199- 258)	67 (19-78)	61 (32-79)	> 100	48 (32-63)
	~3000			~47	
	>1000	30 (14-82)	~ 10	~40	~20

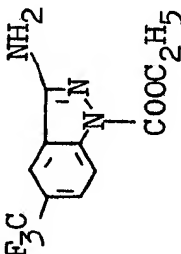
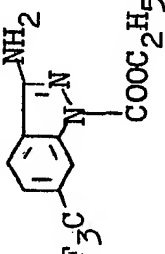
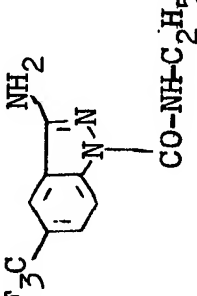
T a b e l l e

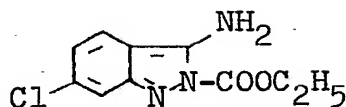
Wirkstoff	Toxizität an der Maus LD <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Wärmestrahl- test am Ratten- schwanz ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Phenylchinon- Writhing-Test an der Ratte ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Hemmung des Carrageenin- Ödems an der Rattenpfote ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Antipyretische Wirkung an der Ratte (Hefe- fieber) ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.
	~ 2000			~ 77	
	>1000			67 (38-117)	
	>1000				41 (26-53)

Tabelle

Wirkstoff	Toxizität an der Maus LD <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Wärmestrah- test am Ratten- schwanz ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Phenylchinon- Writhing-Test an der Ratte ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Hemmung des Carrageenin- Ödems an der Rattenpfote ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Antipyretische Wirkung an der Ratte (Hefe- fieber) ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.
			17 (11-26)		23 (16-30)
	>5000		17 (12-24)	68 (44-138)	5,2 (1,1-11)
	>1000			92 (44-216)	14 (12-15)
		41 (26-65)			~50

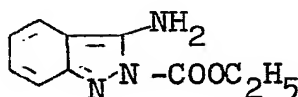
T a b e l l e

Wirkstoff	Toxizität an der Maus LD <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Wärmestrah- test am Ratten- schwanz ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Phenylchinon- Writhing-Test an der Ratte ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Hemmung des Carrageenin- ödems an der Rattenpfote ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Antipyretische Wirkung an der Ratte (Hefe- fieber) ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.
	>5000		1,0 (0,3-23,4)		
		53 (31-81)			~50
	>1000	53 (36-85)			51 (28-88)

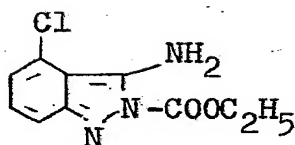
HerstellungsbeispieleBeispiel 1

0,3 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol werden unter Rühren in 250 ml Pyrokohlensäure-diäthylester bis zum Ende der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung ca. 5 Stunden auf  $50^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 250 ml Diäthyläther zu und isoliert durch Absaugen 90 % der Theorie 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-äthylester in Form gelber Kristalle. Schmelzpunkt:  $163 - 165^\circ\text{C}$ .

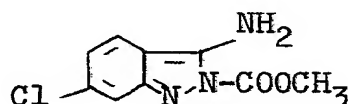
- a) Das Reaktionsprodukt des Beispiels 1 erhält man auch bei der Umsetzung von 0,1 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol und 0,15 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 50 ml Äthanol in 2 Stunden bei  $50^\circ\text{C}$  in 80 %iger Ausbeute.
- b) Das Reaktionsprodukt des Beispiels 1 erhält man auch bei der Umsetzung von 0,2 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol, 0,22 Mol Chlorkohlensäure-äthylester und 0,22 Mol Natriumhydrogencarbonat in 3 Stunden bei  $20 - 30^\circ\text{C}$  in 65 %iger Ausbeute.

Beispiel 2

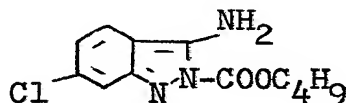
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,01 Mol 3-Amino-indazol und 0,01 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 20 ml Dimethylformamid in 15 Minuten bei  $5 - 10^\circ\text{C}$  3-Amino-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt:  $182 - 183^\circ\text{C}$ ; 78 % der Theorie).

Beispiel 3

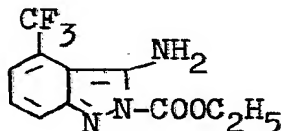
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,2 Mol 3-Amino-4-chlor-indazol in 100 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 3 Stunden bei 20 - 30°C 3-Amino-4-chlor-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 109 - 111°C; 63 % der Theorie).

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,1 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol in 50 ml Pyrokohlensäure-dimethylester in 30 Minuten bei 30 - 50°C 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-methylester (Schmelzpunkt: 198 - 200°C; 90 % der Theorie).

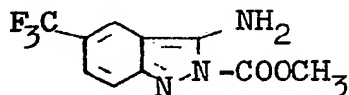
Beispiel 5

Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol und 0,075 Mol Pyrokohlensäure-di-n-butylester in 5 Stunden bei 50°C 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-n-butylester (Schmelzpunkt: 169 - 170°C; 81 % der Theorie).

Beispiel 6

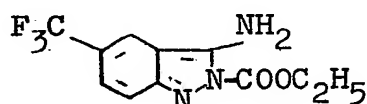
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,06 Mol 3-Amino-4-trifluormethyl-indazol in 50 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 10 Minuten bei 20°C 3-Amino-4-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 100 - 101°C; 85 % der Theorie).

#### Beispiel 7



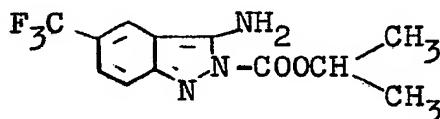
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,1 Mol 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol in 50 ml Pyrokohlensäure-dimethylester in 2 Stunden bei 50°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-methylester (Schmelzpunkt: 164 - 165°C; 64 % der Theorie).

#### Beispiel 8



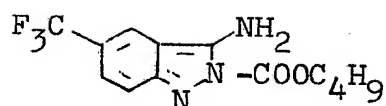
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,1 Mol 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol und 0,125 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 100 ml Äthanol in 1 Stunde bei 80°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 182 - 184°C; 82 % der Theorie).

#### Beispiel 9

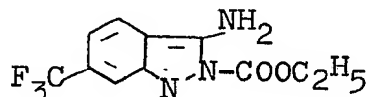


Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol und 0,055 Mol Pyrokohlensäure-di-isopropylester in 5 Minuten bei 20 - 30°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-isopropylester (Schmelzpunkt: 184 - 186°C; 82 % der Theorie).

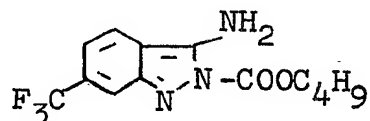


Beispiel 10

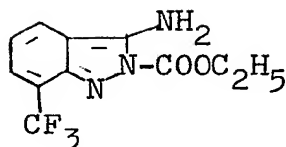
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol und 0,055 Mol Pyrokohlensäure-di-n-butylester in 5 Minuten bei 20 - 30°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-n-butylester (Schmelzpunkt: 147 - 149°C; 73 % der Theorie).

Beispiel 11

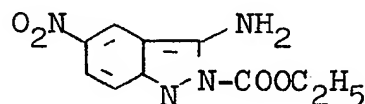
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,04 Mol 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol und 50 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 25 ml Äthanol in 1 Stunde bei 20°C 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 153 - 155°C; 77 % der Theorie).

Beispiel 12

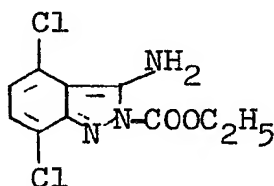
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol und 0,055 Mol Pyrokohlensäure-di-n-butylester in 1 Stunde bei 50°C 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-n-butylester (Schmelzpunkt: 139 - 140°C; 93 % der Theorie).

Beispiel 13

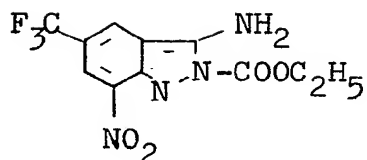
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-7-trifluor-methyl-indazol und 0,055 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 5 Minuten bei 20 - 25°C 3-Amino-7-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 174 - 175°C; 93 % der Theorie).

Beispiel 14

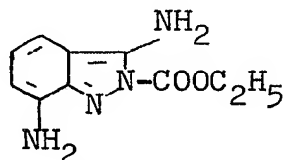
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,2 Mol 3-Amino-5-nitro-indazol und 0,22 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 100 ml Dimethylformamid in 8 Stunden bei 10 - 20°C 3-Amino-5-nitro-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 226 - 227°C; 76 % der Theorie).

Beispiel 15

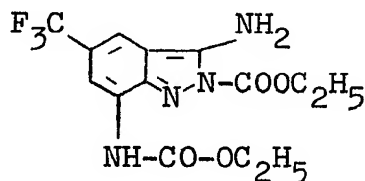
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,15 Mol 3-Amino-4,7-dichlor-indazol in 100 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 5 Stunden bei 50°C 3-Amino-4,7-dichlor-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 143 - 145°C; 69 % der Theorie).

Beispiel 16

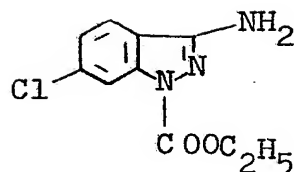
Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,1 Mol 3-Amino-5-trifluormethyl-7-nitro-indazol und 150 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 100 ml Äthanol in 30 Minuten bei 80°C 3-Amino-5-trifluormethyl-7-nitro-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 186 - 187°C; 74 % der Theorie).

Beispiel 17

Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,1 Mol 3,7-Diamino-5-trifluormethyl-indazol in 70 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 1 Stunde bei 20 - 30°C 3,7-Diamino-5-trifluormethyl-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 193 - 194°C; 90 % der Theorie).

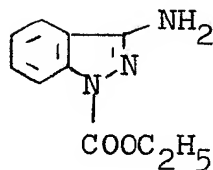
Beispiel 18

Analog Beispiel 1 erhält man aus 0,1 Mol 3,7-Diamino-5-trifluormethyl-indazol in 70 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 20 Minuten bei 70°C 3-Amino-5-trifluormethyl-7-äthoxycarbonylamino-indazol-2-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 229 - 230°C; 89 % der Theorie).

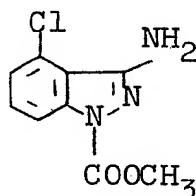
Beispiel 19

0,1 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol werden unter Rühren in 100 ml Pyrokohlensäure-diäthylester 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 100 ml Diäthyläther zu und isoliert durch Absaugen 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester in Form farbloser Kristalle (Schmelzpunkt: 190 - 192°C; 60 % der Theorie).

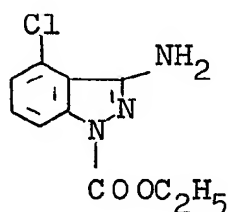
- a) Das Reaktionsprodukt des Beispiels 19 erhält man auch bei der Umsetzung von 0,2 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol und 0,5 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 500 ml Äthanol in 10 Stunden bei 80°C in 70 %iger Ausbeute.
- b) Das Reaktionsprodukt des Beispiels 19 erhält man auch bei der Umsetzung von 0,2 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol und 0,22 Mol Chlorkohlensäure-äthylester in 150 ml Pyridin in 1 Stunde bei 20 - 30°C in 35 %iger Ausbeute.
- c) Das Reaktionsprodukt des Beispiels 19 erhält man auch bei der Umsetzung von 0,2 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-äthylester in 80 ml 2,4,6-Trimethylpyridin in 15 Minuten bei 170°C in 90 %iger Ausbeute.
- d) Das Reaktionsprodukt des Beispiels 19 erhält man auch bei der Umsetzung von 0,1 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol und 0,12 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 50 ml Chinolin in 1 Stunde bei 20 - 30°C und anschließend 30 Minuten bei 160°C in 65 %iger Ausbeute.

Beispiel 20

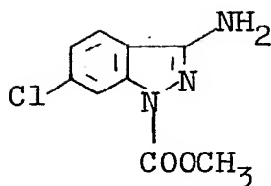
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,07 Mol 3-Amino-indazol-2-carbonsäure-äthylester in 50 ml Nitrobenzol in 10 Minuten bei 210°C 3-Amino-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 163 - 165°C; 83 % der Theorie).

Beispiel 21

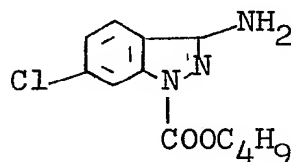
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-4-chlor-indazol und 0,055 Mol Chlorkohlensäure-methylester in 50 ml Pyridin in 1 Stunde bei 20 - 30°C 3-Amino-4-chlor-indazol-1-carbonsäure-methylester (Schmelzpunkt: 190 - 191°C; 58 % der Theorie).

Beispiel 22

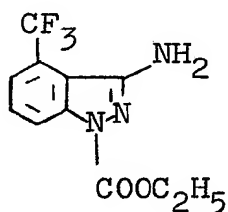
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,1 Mol 3-Amino-4-chlor-indazol und 0,105 Mol Chlorkohlensäure-äthylester in 80 ml Pyridin in 1 Stunde bei 50°C 3-Amino-4-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 167 - 169°C; 62 % der Theorie).

Beispiel 23

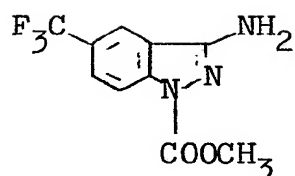
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-methylester in 50 ml 2-Methyl-pyridin in 15 Minuten bei 125°C 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-methylester (Schmelzpunkt: 210 - 211°C; 55 % der Theorie).

Beispiel 24

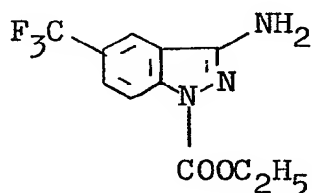
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,04 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-n-butylester in 25 ml Pyridin in 15 Minuten bei 100°C 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-n-butylester (Schmelzpunkt: 139 - 140°C; 61 % der Theorie).

Beispiel 25

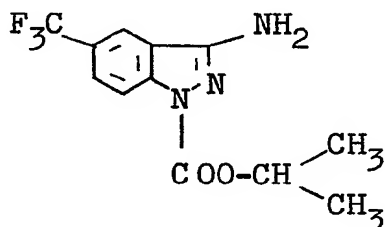
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,06 Mol 3-Amino-4-trifluor-methyl-indazol in 50 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 2 Stunden bei 75°C 3-Amino-4-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthyl-ester (Schmelzpunkt: 185 - 186°C; 68 % der Theorie).

Beispiel 26

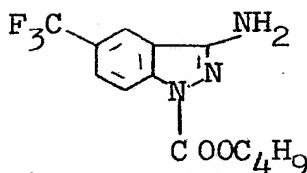
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,065 Mol 3-Amino-5-trifluor-methyl-indazol-2-carbonsäure-methylester in 70 ml 4-Methyl-pyridin in 5 Minuten bei 140°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-methylester (Schmelzpunkt: 177 - 178°C; 55 % der Theorie).

Beispiel 27

Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,175 Mol 3-Amino-5-trifluor-methyl-indazol-2-carbonsäure-äthylester in 80 ml 2,4,6-Trimethyl-pyridin in 30 Minuten bei 170°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 181 - 183°C; 87 % der Theorie).

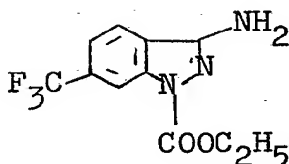
Beispiel 28

Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,04 Mol 3-Amino-5-trifluor-methyl-indazol-2-carbonsäure-isopropylester in 25 ml Nitrobenzol in 15 Minuten bei 210°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-isopropylester (Schmelzpunkt: 162-163°C; 57 % der Theorie).

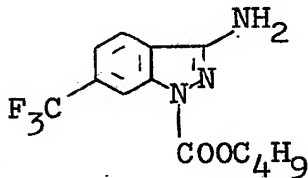
Beispiel 29

2458965

Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,02 Mol 3-Amino-5-trifluor-methyl-indazol-2-carbonsäure-n-butylester in 15 ml 1,2-Dichlor-benzol in 15 Minuten bei 175°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-n-butylester (Schmelzpunkt: 125 - 127°C; 80 % der Theorie).

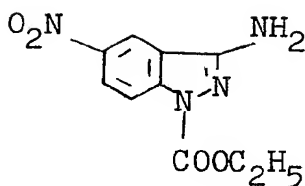
Beispiel 30

Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,04 Mol 3-Amino-6-trifluor-methyl-indazol und 50 ml Pyrokohlensäure-diäthylester in 25 ml Äthanol in 2 Stunden bei 80°C 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 168 - 169°C; 64 % der Theorie).

Beispiel 31

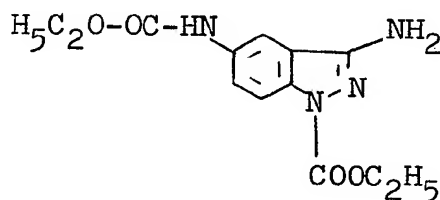
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,03 Mol 3-Amino-6-trifluor-methyl-indazol-2-carbonsäure-n-butylester in 20 ml Nitrobenzol in 10 Minuten bei 200°C 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-n-butylester (Schmelzpunkt: 133 - 134°C; 80 % der Theorie).



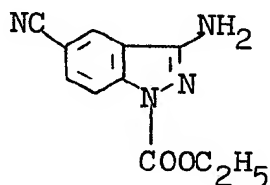
Beispiel 32

2458965

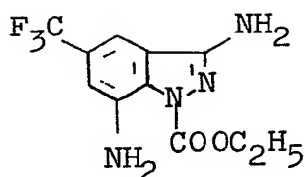
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-5-nitro-indazol-2-carbonsäure-äthylester in 50 ml Nitrobenzol in 5 Minuten bei 210°C 3-Amino-5-nitro-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 236 - 237°C; 93 % der Theorie).

Beispiel 33

Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,15 Mol 3-Amino-5-nitro-indazol durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Tetrahydrofuran bei 75°C und anschließende Umsetzung der vom Katalysator befreiten Lösung mit 0,6 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 2 Stunden bei 50°C 3-Amino-5-äthoxycarbonylamino-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 173 - 174°C; 42 % der Theorie).

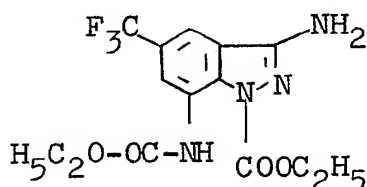
Beispiel 34

Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,07 Mol 3-Amino-5-cyan-indazol und 0,08 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 50 ml 3-Methyl-pyridin in 15 Minuten bei 20°C und anschließend 10 Minuten bei 100°C 3-Amino-5-cyan-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 252°C; 57 % der Theorie).

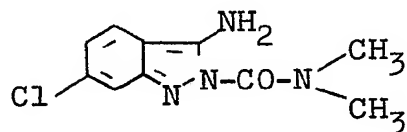
Beispiel 35

2458965

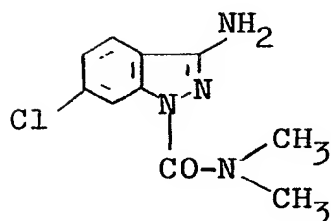
Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,1 Mol 3,7-Diamino-5-trifluor-methyl-indazol-2-carbonsäure-äthylester in 30 ml Nitrobenzol in 1 Stunde bei 210°C 3,7-Diamino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbon-säure-äthylester (Schmelzpunkt: 217 - 218°C; 60 % der Theorie).

Beispiel 36

Analog Beispiel 19 erhält man aus 0,025 Mol 3-Amino-5-trifluor-methyl-7-äthoxycarbonylamino-indazol-2-carbonsäure-äthylester in 30 ml Dimethylformamid in 1 Stunde bei 155°C 3-Amino-5-trifluor-methyl-7-äthoxycarbonylamino-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 236 - 237°C; 65 % der Theorie).

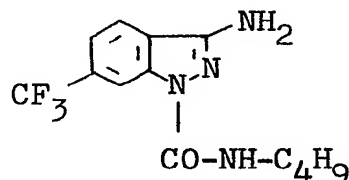
Beispiel 37

Zu 0,1 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol in 50 ml Pyridin tropft man unter Rühren 0,15 Mol Dimethylcarbamidsäurechlorid, wobei die Temperatur auf 45°C ansteigt. Nach 1 1/2 Stunden läßt man 250 ml Wasser zulaufen und isoliert das Reaktionsprodukt durch Absaugen. Durch Auflösen in Chloroform, Abfiltrieren eines Nebenproduktes vom Schmelzpunkt 237 - 238°C und Eindampfen der Lösung erhält man 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-dimethylamid (Schmelzpunkt: 178 - 180°C; 58 % der Theorie).

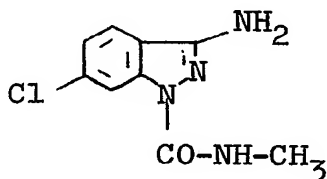
Beispiel 38

2458965

0,06 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol-2-carbonsäure-dimethylamid werden in 25 ml Nitrobenzol unter  $N_2$  15 Minuten auf  $210^{\circ}C$  erhitzt. Durch Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol erhält man 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-dimethylamid (Schmelzpunkt:  $170 - 172^{\circ}C$ ; 68 % der Theorie).

Beispiel 39

Zu 0,025 Mol 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol in 25 ml Chloroform tropft man 0,0275 Mol n-Butylisocyanat, wobei die Temperatur auf  $30^{\circ}C$  ansteigt. Man rührt 3 Stunden bei  $20^{\circ}C$  und abschließend noch 15 Minuten bei  $60^{\circ}C$  und erhält nach dem Eindampfen 3-Amino-6-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-n-butylamid (Schmelzpunkt:  $81 - 83^{\circ}C$ ), welches durch kurzes Erhitzen auf  $200^{\circ}C$  im Nitrobenzol in 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-n-butylamid umgelagert wird. (Schmelzpunkt  $140 - 142^{\circ}C$ ; 86 % der Theorie).

Beispiel 40

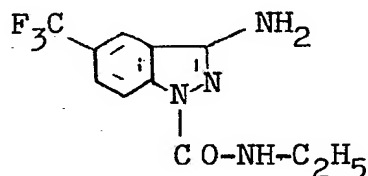
Analog Beispiel 39 erhält man aus 0,1 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol

Le A 16 066

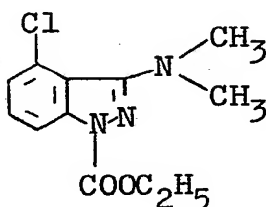
- 34 -

2458965

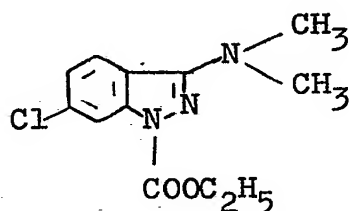
und 0,1 Mol Methylisocyanat in 100 ml Pyridin in 30 Minuten bei 10-15°C 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-methylamid  
(Schmelzpunkt: 148 - 150°C; 50 % der Theorie).

Beispiel 41

Analog Beispiel 39 erhält man aus 0,05 Mol 3-Amino-5-trifluor-methyl-indazol und 0,05 Mol Äthylisocyanat in 100 ml Pyridin in 1 Stunde bei 10 - 15°C 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylamid (Schmelzpunkt: 131 - 132°C; 47 % der Theorie).

Beispiel 42

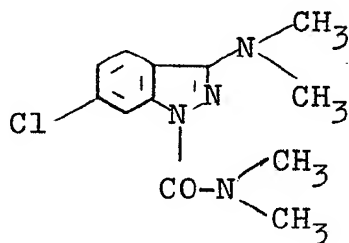
0,05 Mol 3-Amino-4-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester und 0,125 Mol 40 %ige Formalinlösung werden in 50 ml Ameisensäure 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum und Destillation des Rückstandes erhält man 3-Dimethylamino-4-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Siedepunkt 0,4 160°C; Schmelzpunkt: 60 - 62°C; 70 % der Theorie).

Beispiel 43

2458965

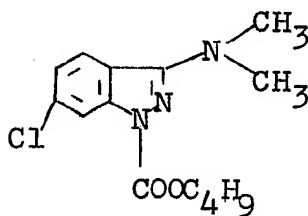
Analog Beispiel 42 erhält man aus 0,1 Mol 3-Amino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester und 0,25 Mol 40 %ige Formalinlösung in 150 ml Ameisensäure in 5 Stunden bei 100°C 3-Dimethylamino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 98 - 100°C; 69 % der Theorie).

#### Beispiel 44

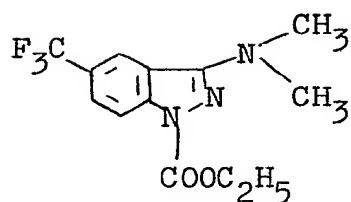


0,04 Mol 3-Dimethylamino-6-chlor-indazol und 0,04 Mol Natriumamid werden in 50 ml Toluol 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Bei 60°C tropft man 0,04 Mol Dimethylcarbamidsäurechlorid zu und hält diese Temperatur unter Rühren 7 Stunden lang aufrecht. Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man durch Destillation 3-Dimethylamino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-dimethylamid (Siedepunkt 0,35 170°C, Schmelzpunkt: 65 - 66°C; 75 % der Theorie).

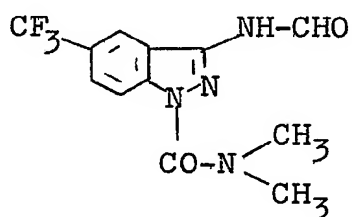
#### Beispiel 45



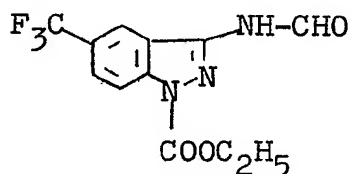
Analog Beispiel 44 erhält man aus 0,01 Mol 3-Dimethylamino-6-chlor-indazol und 0,0125 Mol Pyrokohlensäure-di-n-butylester in 5 Stunden bei 20°C 3-Dimethylamino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-n-butylester (Schmelzpunkt: 80 - 81°C; 71 % der Theorie).

Beispiel 46

Analog Beispiel 44 erhält man aus 0,025 Mol 3-Dimethylamino-5-trifluormethyl-indazol und 0,0275 Mol Pyrokohlensäure-diäthylester in 1 1/2 Stunden bei 70-80°C 3-Dimethylamino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Siedepunkt 0,1 110°C, Schmelzpunkt: 84 - 86°C; 93 % der Theorie).

Beispiel 47

0,2 Mol 3-Formylamino-5-trifluormethyl-indazol und 0,05 Mol Dimethylcarbamidsäurechlorid werden in 20 ml Pyridin 4 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen läßt man 150 ml Wasser zulaufen und isoliert das auskristallisierte Reaktionsprodukt durch Absaugen. Durch Umlösen aus Äthanol erhält man 3-Formylamino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-dimethylamid (Schmelzpunkt: 198 - 200°C; 57 % der Theorie).

Beispiel 48

2458965

Analog Beispiel 47 erhält man aus 0,05 Mol 3-Formylamino-5-trifluormethyl-indazol und 0,1 Mol Chlorkohlensäure-äthylester in 100 ml Pyridin in 3 Stunden bei 30°C 3-Formylamino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylester (Schmelzpunkt: 185 - 187°C; 65 % der Theorie).

- a) Das Reaktionsprodukt des Beispiels 47 erhält man auch bei der Umsetzung von 0,1 Mol 3-Amino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylester und 50 ml Ameisensäure in 5 Stunden bei 100°C in 78 %iger Ausbeute.

Die Konstitution der Reaktionsprodukte wurde durch Elementaranalyse, teilweise auch durch massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung gesichert. Bei isomeren Verbindungen wurde die Einheitlichkeit sowie die Stellung der Substituenten vor allem durch physikalisch-chemische Untersuchungsmethoden, insbesondere  $H^1$ - und  $F^{19}$ -Kern-Resonanz-, IR- und UV-Spektroskopie gesichert.

Beispiele für die Herstellung von in der Literatur bisher nicht beschriebenen Ausgangsmaterialien:

3-Amino-4-trifluormethyl-indazol (Schmelzpunkt: 129 - 130°C) aus 2,6-Dimethylbenzonitril durch Chlorierung zu 2-Chlor-6-trichlor-methyl-benzonitril (Schmelzpunkt: 121 - 122°C) und anschließende Fluorierung zu 2-Chlor-6-trifluormethyl-benzonitril (Schmelzpunkt: 45 - 47°C) und Reaktion mit Hydrazinhydrat in Dioxan bei 150°C im Autoklaven.

3-Amino-7-trifluormethyl-indazol (Schmelzpunkt: 101 - 102°C) aus 2,3-Dimethyl-benzonitril durch Chlorierung zu 2-Chlor-3-trichlor-methyl-benzonitril (Schmelzpunkt: 106 - 107°C) und Fluorierung zu 2-Chlor-3-trifluormethyl-benzonitril (Schmelzpunkt: 37 - 39°C) und Reaktion mit Hydrazinhydrat in Dioxan bei 150°C im Autoklaven.

3-Amino-5-trifluormethyl-7-nitro-indazol (Schmelzpunkt: 227 - 228°C) aus 2-Methoxy-3-nitro-5-trifluormethyl-benzonitril und Hydrazinhydrat analog J. chem. Soc. [London] 1959, 2363.

3,7-Diamino-5-trifluormethyl-indazol (Schmelzpunkt: 198 - 199°C) aus 3-Amino-5-trifluormethyl-7-nitro-indazol durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Dimethylformamid bei 50°C.

3-Amino-5-cyan-indazol (Schmelzpunkt: 224 - 225°C) aus 4-Chlor-isophthalsäure-dinitril und Hydrazinhydrat analog J. chem. Soc. [London] 1959, 2363.

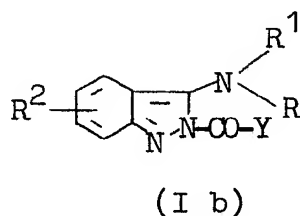
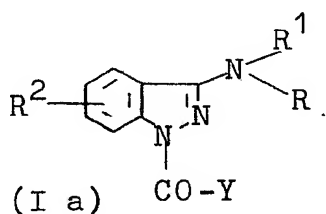
3-Dimethylamino-6-chlor-indazol (Schmelzpunkt: 131 - 132°C) aus 3-Dimethylamino-6-chlor-indazol-1-carbonsäure-äthylester und 10 %iger Natronlauge in Methanol bei pH 10 und 20°C.

3-Dimethylamino-5-trifluormethyl-indazol (Schmelzpunkt: 193 - 196°C) aus 3-Dimethylamino-5-trifluormethyl-indazol-1-carbonsäure-äthylester und 10 %iger Natronlauge in Methanol bei pH 10 und 20°C.



Patentansprüche

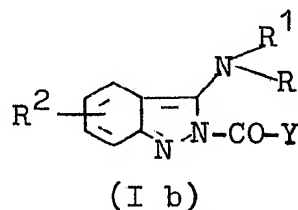
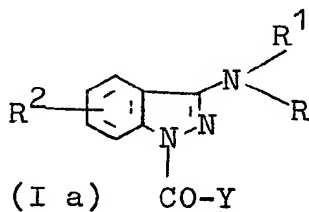
## ①. 3-Amino-indazol-carbonsäure-Derivate der isomeren Formeln



in welchen

- Y für Alkoxy, Alkylamino oder Dialkylamino steht,  
 R für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Formyl steht und  
 R<sup>2</sup> für 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Alkoxycarbonylamino, Halogen, Trifluormethyl, Cyan und Alkoxycarbonyl steht.

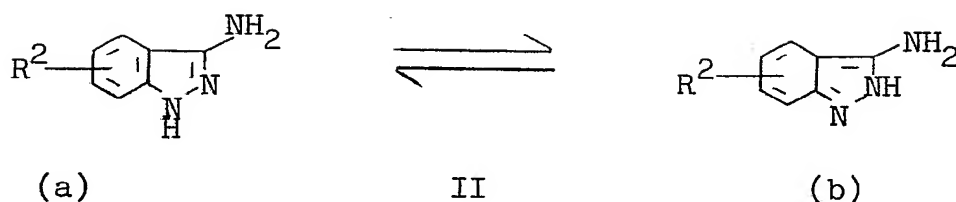
## 2. Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-indazol-carbonsäure-Derivaten der Formeln



in welchen

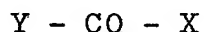
- Y für Alkoxy, Alkylamino oder Dialkylamino steht,  
 R für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Formyl steht und  
 R<sup>2</sup> für 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Alkoxycarbonylamino, Halogen, Trifluormethyl, Cyan und Alkoxycarbonyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man 3-Amino-indazole der tautomeren Formel



in welcher  
 $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Kohlensäure-Derivaten der Formel



in welcher  
 Y für den Rest  $OR^3$  oder den Rest  $N \begin{smallmatrix} \swarrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{smallmatrix}$ , wobei  $R^3$ ,

$R^4$  und  $R^5$  jeweils niederes Alkyl bedeuten, steht und

X für Halogen oder für den Fall, daß Y für  $OR^3$  steht  
 den Rest  $O-COOR^3$ , wobei  $R^3$  die unter Y angegebene  
 Bedeutung hat, steht oder

X+Y gemeinsam für eine Imidgruppe der Formel  $=NR^6$ , wobei  
 $R^6$  niederes Alkyl bedeutet, steht

in Gegenwart von inerten organischen Lösungsvermittlern und  
 gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindern bei Temperaturen  
 zwischen  $-20$  und  $+250^\circ C$  umgesetzt und anschließend gegebenen-  
 falls die Aminogruppe in 3-Stellung mit Ameisensäure formyliert  
 oder mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure methyliert,

3. 3-Amino-indazol-carbonsäure-Derivate der Formeln Ia und Ib in  
 Anspruch 1, in welchen

Y, R und  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen  
 und

$R^2$  für 1 oder 2 Substituenten aus der Gruppe Wasser-  
 stoff, Nitro, Amino, Halogen, Trifluormethyl,  
 Cyan und Alkoxy-carbonylamino steht.

2458965

42

Nachricht  
2458965

4. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem 3-Amino-indazol-carbonsäure-Derivat gemäß Anspruch 1.
  5. Verfahren zur Herstellung von analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man 3-Amino-indazol-carbonsäure-Derivate gemäß Anspruch 1 mit inerten nichttoxischen pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.
- 

Le A 16 066

- 42 -

609825/0940

ORIGINAL INSPECTED